Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Ammoniaks auf die Hirnfunktion

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Gerhard Meyer

Saarbrücken
1972

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. H. Lüdeke

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Ammoniaks auf die Hirnfunktion

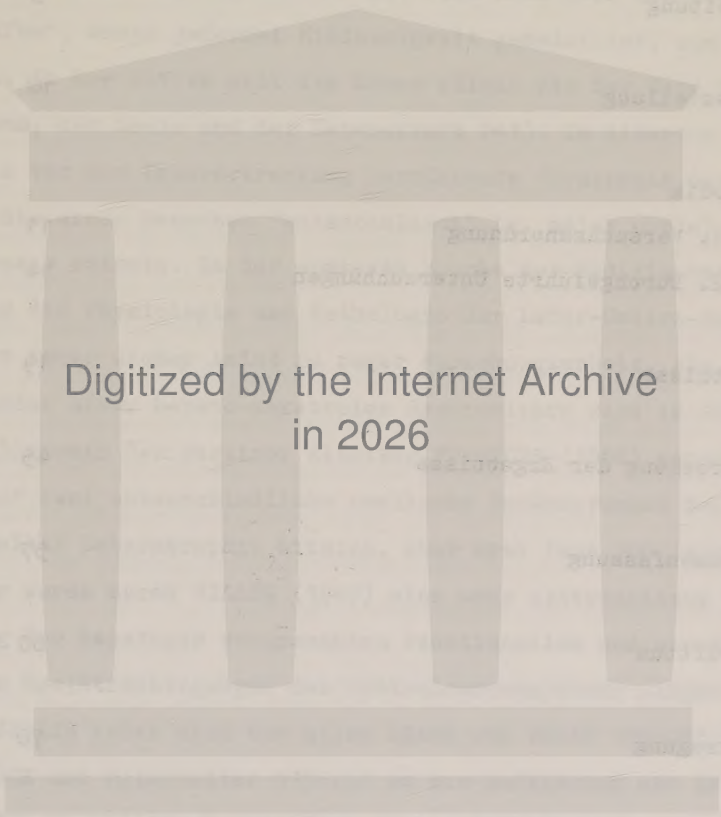
I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Saarbrücken 1972

vorgelegt von
Gerhard Meyer
geb. am 26.4.1941 in Bremen

Dekan: Professor Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Professor Dr. med. U. Matzander

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum: 14.8.1972


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0006

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	3
Fragestellung	10
Methodik	
1. Versuchsanordnung	11
2. Durchgeführte Untersuchungen	14
Ergebnisse	19
Besprechung der Ergebnisse	45
Zusammenfassung	57
Schrifttum	60
Danksagung	70
Lebenslauf	71

EINLEITUNG

Beziehungen zwischen Leber und Psyche sind schon dem Laien bekannt und kommen in volkstümlichen Redensarten, wie dem "läuft die Galle über" oder jemandem "ist eine Laus über die Leber gelaufen", wobei jedesmal Mißlaunigkeit gemeint ist, zum Ausdruck. In der Antike galt die Leber allein als der Sitz des Denkens, der Seele und der Lebenskraft (41). Im Altertum war es die von der Lebererkrankung herrührende "Dyskrasie der Säfte", die einen Menschen "melancholisch" (v. melas chole), d.h. depressiv stimmte. In der späteren Epoche der Medizingeschichte war die Physiologie und Pathologie der Leber-Gehirn-Korrelation immer wieder Anlaß zu reger Forschungsarbeit. Als der Begründer einer hepato-zerebralen Syndromlehre wird im Schrifttum allgemein der Berliner Kliniker FRERICHS (1858) genannt, der auf zwei unterschiedliche seelische Veränderungen bei akuter gelber Leberatrophie hinwies. Aber erst fast 100 Jahre später wurde durch ZILLIG (1947) eine mehr systematische Forschung der hepatogen verursachten funktionellen und strukturellen Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems eingeleitet. Nach ZILLIG haben sich vor allem ADAMS und FOLEY 1950/53 sowie SHERLOCK und Mitarbeiter 1956/57 um die Aufklärung der grundlegenden Verhältnisse von Leber-Gehirn-Beziehungen verdient gemacht. Dabei erhielten sie wertvolle Impulse durch die Elektroencephalographie, die von ihrem Entdecker H. BERGER 1929 als eine neue Methode, Störungen der Hirntätigkeit messen zu können, in die Klinik eingeführt wurde (46).

Eine der wesentlichsten Aufgaben der Leber ist die Entgiftung des Organismus von toxischen Substanzen endogenen oder exogenen Ursprungs. Die bei diesen endergonischen Detoxikationsprozessen entstehenden Verbindungen sind dabei nicht immer weniger giftig als die Ausgangsstoffe, doch sind sie besser wasserlöslich geworden und können deshalb über die Nieren ausgeschieden werden.
Die Entgiftungsvorgänge in der Leber bestehen hauptsächlich in der Bildung konjugierter Schwefelsäuren und Glucuronsäuren. Weitere entgiftende Reaktionen sind die Acetylierung, Desaminierung und Oxydation von Aminen, die Hippursäuresynthese, die Bildung von Mercaptursäuren aus aromatischen Kohlenwasserstoffen und Cystein, die Bindung an Glutaminsäure und die Methylierung, die zur Bildung von Cholin führt (51, 71).
Als quantitativ wichtigster Entgiftungsmechanismus gilt die Umwandlung von freiwerdendem Stickstoff aus dem Eiweißstoffwechsel, im besonderen von Ammoniumionen, in Harnstoff. Diese Umwandlung erfolgt durch oxydative Desaminierung und Transaminierung innerhalb des Harnstoffzyklus.

Bei ungenügender Entgiftungsfunktion der Leber, die durch eine zirkulatorische und parenchymatöse Ursache bedingt ist, kommt es zu einer sog. porto-cavalen Encephalopathie ("portosystemic encephalopathy", SHERLOCK und Mitarbeiter, "episodic stupor", MC-DERMOTT und ADAMS) (12, 26, 52, 64), die durch neurologische und psychiatrische Symptome wie Bewußtseinsstörungen, Flattertremor und EEG-Veränderungen gekennzeichnet ist (19, 20, 29, 43, 51, 56, 57) und die in ein Coma hepaticum übergehen kann (22, 30, 31, 48, 51).

Man ist sich heute darüber einig, daß das klinische Bild der portocavalen Encephalopathie durch eine toxische Schädigung des Gehirns hervorgerufen wird. Dabei scheinen Abbauprodukte des Eiweißstoffwechsels wie Phenol- und Indolderivate (14, 26, 42, 43, 45) sowie Ammoniak (3, 33, 50, 55) eine führende Rolle zu spielen. Besonders dem Blutammoniak, das bei etwa 90% der Patienten mit Leberausfallskoma erhöht ist (23, 45), wird eine schädigende Wirkung auf das Gehirn zugeschrieben (6, 32, 38, 58).

Neben der dauernden Ammoniakbildung in den Geweben - als einem Endprodukt des Proteinstoffwechsels - ist der Intestinaltrakt die hauptsächlichste Ammoniakquelle. Bei der Bildung des aus dem Magendarmlumen ins Pfortadersystem diffundierenden Ammoniaks sind drei biochemische Vorgänge beteiligt (13):

1. Die bakterielle Zersetzung der Nahrungsproteine vor allem durch Colibakterien.
   Gerade bei Cirrhosepatienten besiedeln diese den Darm bis hinauf ins Duodenum (28), während beim gesunden Menschen Duodenum und Jejunum keimfrei sind.
2. Die bakterielle Zersetzung des in den Verdauungstrakt diffundierenden Blutharnstoffs (24, 65).
3. Die Desaminierung von Aminosäuren durch körpereigene Fermente im Darm.

Der wichtigste Mechanismus für die Entgiftung des im Organismus entstehenden Ammoniaks ist dessen Synthese zu Harnstoff in der Leber mittels des Krebs-Henseleit-Zyklus. Diese Synthese verbraucht Energie und ist somit entscheidend von der Sauerstoffversorgung der Leberzelle abhängig.

Ferner vermag das periphere Gewebe beträchtliche Mengen von Ammoniak aufzunehmen; dies kommt in der arteriovenösen Differenz in den Extremitäten bei Hyperammoniämie deutlich zum Ausdruck (3, 50, 59). Die Mechanismen, mit denen die Zellen bei hohen Ammoniakmengen im arteriellen Blut Ammoniak "abfangen" und die Faktoren, welche die Kapazität der Ammoniakbindung durch diese peripheren Gewebe bedingen, sind noch recht unklar. Dem System Glutaminsäure - Glutamin (3, 22) kommt wahrscheinlich die größte Bedeutung zu.
Die durch die Lungen ausgeschiedenen Ammoniakmengen sind trotz der bei Hyperammoniämie häufig vorhandenen Hyperventilation nicht effektiv genug. Ebenso spielt die Niere bei der Ausscheidung von Ammoniak eine sehr untergeordnete Rolle, bei Hyperammoniämie kommt sie sogar als zusätzliche Ammoniakquelle infrage (22), jedenfalls fanden OWEN und Mitarbeiter (44) im Nierenvenenblut höhere Ammoniakkonzentrationen als im arteriellen Blut.

Die fehlende Überführung von Ammoniak des Portalvenenblutes in Harnstoff durch die Leber ist allen Fällen von Hyperammoniämie gemeinsam. Der allgemeinen Auffassung nach wirkt das während längerer Zeit erhöhte Blutammoniak auf die Nervenzellen, wahrscheinlich aber auch auf übrige Körperzellen, toxisch. Die biochemischen Vorgänge der Schädigung in den Hirnzellen sind noch nicht restlos geklärt. An erster Stelle der möglichen Wirkungsarten steht die Blockierung des Trikarbonsäurezyklus und damit der energieliefernden oxydativen Phosphorylierungsvorgänge (3, 22, 37, 61, 63). Jedenfalls ist der stark herabgesetzte O_2-Verbrauch bei erhöhter Ammoniakkonzentration

ein Zeichen für die schwere Stoffwechselstörung des Gehirns (10, 47).

Für den Übertritt in die Zellen kommt praktisch allein das physikalisch gelöste Ammoniak in Frage. Das Verhältnis von nicht dissoziiertem diffusiblem Ammoniak zum nicht diffusiblen Ammoniumion hängt vom pH-Wert ab (5, 50, 54, 70).
Bei normalem Blut-pH liegt Ammoniak zu 97,5 % in ionisierter Form und nur zu 2,5 % in freier, physikalisch gelöster Form vor. Verschiebung des pH gegen die alkalische Seite hin vermehrt den Anteil des nicht ionisierten Ammoniaks nach der Gleichung

$$[H^+] = k \times \frac{[NH_4^+]}{[NH_3]}$$

Entscheidend für das Eindringen von Ammoniak ins Gehirn ist also die pH-Differenz zwischen Blut und Hirngewebe (70). Da das pH der Hirnzellen sehr konstant ist, werden Zustände, die den extracellulären pH-Wert erhöhen, die Diffusion von Ammoniak in die Zellen hinein steigern (53). Die Konzentration des physikalisch gelösten Ammoniaks im Plasma kann also auch bei normalem oder nur wenig erhöhtem Gesamtammoniak beträchtlich erhöht sein, wenn im Blut eine Alkalose vorliegt. Bei Kranken mit Lebercirrhose wird häufig eine respiratorische und eine metabolische Alkalose gefunden (8), nach portocavalen Anastomosen findet sie sich gesetzmäßig. Besonders ungünstig muß sich natürlich die Kombination einer Alkalose und eines erhöhten Gehaltes an Gesamtammoniak auswirken.
In der Klinik ist die Erhöhung des Blutammoniaks beim drohenden oder ausgeprägten Koma des Lebercirrhotikers die Regel (29, 52, 59). Die Höhe der Ammoniakkonzentration im Blut zeigt

dabei eine gute Parallelität zu der zunehmenden Schwere des Krankheitsbildes (50). Die Ammoniakaufnahme des Gehirns ließ sich durch eine deutliche arteriovenöse Ammoniakdifferenz nachweisen (2, 3, 50). Im Liquor cerebrospinalis war bei Patienten im Leberkoma die Ammoniakkonzentration erhöht (59).

Seit der Behandlung der portalen Hypertension bei Lebercirrhose mittels porto-cavaler Anastomosen häuften sich die Berichte über das Vorkommen sog. Encephalopathien (1, 17, 29, 56),wobei sich in fast allen Fällen ein erhöhter Ammoniakgehalt im Blut und meist auch Veränderungen im EEG zeigten.
Wegen dieser Encephalopathien bestehen in der Tat zur Zeit schwerwiegendste Bedenken gegen dieses operative Vorgehen (29). Die porto-cavale Anastomose ist zwar hinsichtlich der Drucksenkung am wirksamsten, sie vermindert aber die ohnehin schon gedrosselte Leberdurchblutung bei Lebercirrhose auf über die Hälfte des Ausgangswertes und setzt damit die O_2-Versorgung der Leber signifikant herab (16, 18).
Die Minderung der Leberdurchblutung nach porto-cavaler Anastomose ist die Ursache für die Verschlechterung der Leberfunktion, die sich klinisch häufig in einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Bild der postoperativen Encephalopathie äußert (17, 29). Die bei porto-cavaler Anastomose von MATZANDER (34, 36) entwickelte und angewandte Methode der druckadaptierten Arterialisation der intrahepatischen Pfortaderstrombahn, die das Durchströmungsdefizit ausgleicht und die Entgiftungsfunktion der Leber weitgehend erhält, verdient in diesem Zusammenhang besondere Beachtung.

Die Pathogenese des Coma hepaticum ist in den letzten Jahren eingehend studiert worden. Besonders die Bedeutung des erhöhten Blutammoniaks für die Auslösung der zerebralen Störungen ist klar herausgearbeitet worden. Jedoch muß zugegeben werden, daß die Zunahme des Blutammoniakspiegels im Leberkoma des Lebercirrhotikers keineswegs obligat ist und der Schwere der Hirnfunktionsstörungen nicht immer entspricht (3, 51). Es ist durchaus möglich, daß auch andere im Darm gebildete toxische Substanzen wie Phenol- und Indolderivate sich schädlich auf die Hirnfunktion auswirken (14, 26, 42, 43, 45). Ob das Ammoniak tatsächlich als die toxische Substanz für das Gehirn und nicht nur als ein unspezifischer Indikator für andere toxische Substanzen zu gelten hat, ist daher umstritten.
Es ergibt sich somit die Frage, ob sich Störungen der Hirnfunktion anhand des Elektroencephalogramms in alleiniger Abhängigkeit vom Blutammoniakgehalt nachweisen lassen.

FRAGESTELLUNG

1. Läßt sich eine Beziehung zwischen der Konzentration des Blutammoniaks und der Hirnfunktion anhand des EEGs feststellen?

2. Verstärkt eine Alkalose die toxische Wirkung des Ammoniaks auf die Hirnfunktion?

3. Welchen Einfluß hat die kontrollierte Hypothermie bei erhöhter Ammoniakkonzentration auf die Hirnfunktion?

METHODIK

1. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten annähernd gleichaltrige Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2200 - 4700 g. Die Versuchstiere wurden in folgende Gruppen aufgeteilt:

Gruppe I: Die Tiere dieser Gruppe wurden einem Belastungstest mit 100 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht unterzogen.

Gruppe II: Die Tiere dieser Gruppe wurden einem Belastungstest mit 150 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht unterzogen.

Gruppe III: Neben der Belastung mit 200 mg Ammoniumlaktat pro kg Körpergewicht wurde den Tieren dieser Gruppe zur Alkalisierung Natriumbikarbonat infundiert.

Gruppe IV: In kontrollierter Hypothermie wurden die Tiere dieser Gruppe mit 100 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht belastet.

Jede Gruppe umfaßte 15 Tiere.

Unter konstanten Bedingungen wurde bei jedem Tier folgendermaßen vorgegangen: Unter einer Fluothan-Sauerstoff-Gemisch-Narkose wurden die V. jugularis, die V. jugularis interna, die

A. femoralis und bei den Tieren der Gruppe III zusätzlich die V. femoralis mit Gefäßkatheter der Größe 2 kanuliert. Der Gefäßkatheter der V. jugularis interna sowie der A.femoralis diente der Blutentnahme, der der V. jugularis zur Infusion von Ammoniumchlorid (Gruppe I, II, IV) bzw. von Ammoniumlaktat (Gruppe III), der Gefäßkatheter der V.femoralis (Gruppe III) zur Infusion von Natriumbikarbonat.

Ferner wurde bei allen Tieren die Schädelkalotte freigelegt, das Periost entfernt und anschließend die Elektroden zur Ableitung des Elektroencephalogramms am Schädelknochen fixiert.

Nachdem die Tiere aus der Narkose erwacht waren, begann die 30 Minuten dauernde Infusion der Ammoniumsalzlösungen. Für die Infusion wurde eine 10%ige Ammoniumchlorid- (Gruppe I, II, IV) bzw. eine 20%ige Ammoniumlaktatlösung (Gruppe III) verwandt, wobei die Flüssigkeitsmenge mit Ringer-Lösung jeweils auf 50 ml aufgefüllt wurde.

Am Ende des Versuches wurden die Tiere durch Luftinjektion getötet. Danach wurde die Suboccipitalpunktion durchgeführt, um Liquor zur Bestimmung der Ammoniakkonzentration zu gewinnen. Dies gelang nur bei etwa 50% der Tiere. Bei den anderen kam es während der Entnahme zu Blutbeimengungen, so daß deren Liquor für die Ammoniakbestimmung nicht verwendet werden konnte.

Nach der Liquorentnahme wurde das Gehirn bei den Tieren der Gruppe I, III und IV freipräpariert und aus der Großhirnrinde (graue Substanz) sowie aus der Nähe der Vierhügelgegend (weiße

Substanz) ein Stückchen Hirngewebe von 1 - 3 g Gewicht zur Messung des Sauerstoffverbrauches entnommen.

Den Kaninchen der Gruppe III wurde statt Ammoniumchlorid Ammoniumlaktat und zusätzlich zur Alkalisierung eine 1 n Natriumbikarbonatlösung in einer Dosierung von 14 ml pro kg Körpergewicht infundiert. Nach einer infundierten Menge von etwa 20 ml Natriumbikarbonat, wobei der pH-Wert im Durchschnitt arteriell auf 7,62, venös auf 7,56 angestiegen war, wurde mit der Ammoniumlaktat-Infusion in einer Dosierung von 2oo mg pro kg Körpergewicht begonnen. Dabei entsprechen 200 mg Ammoniumlaktat 100 mg Ammoniumchlorid bezüglich des Ammoniumgehaltes.

Bei den Kaninchen der Gruppe IV wurden die Versuche unter den Bedingungen der kontrollierten Hypothermie durchgeführt. Nach Beendigung des operativen Eingriffs wurde den Tieren intramuskulär die lytische Mischung mit Megaphen, Atosil und Dolosal im Verhältnis 1 : 1 : 2 (Megaphen 20 mg/kg, Atosil 20 mg/kg, Dolosal 40 mg/kg) injiziert. Die Dosierung erfolgte nach Angaben von HOFFMEISTER, VORMANN und WEESE (15). Anschließend wurden die Tiere in eine flache Wanne gelegt, durch die Leitungswasser mit einer Temperatur von ca. 15°C geleitet wurde. Die Körpertemperatur wurde mit einem elektrischen Anzeigegerät laufend rektal gemessen. Nach 30 - 40 Minuten war die Kerntemperatur auf 32°C gesunken. Da nach Herausnahme der Tiere aus dem Wasserbad die Körpertemperatur weiter abfiel, wurde bereits bei einer rektalen Temperatur von 30°C ein Infrarotstrahler in einem Meter Entfernung einge-

schaltet und damit ein Temperaturabfall unter 28°C verhindert. Bei Versuchsbeginn betrug die Kerntemperatur im Durchschnitt 30,6°C, bei Versuchsende durchschnittlich 28,4°C.

2. Durchgeführte Untersuchungen

a) Ammoniakbestimmung

Die Bestimmung des Ammoniaks erfolgte nach der Methode von F. SCHMIDT und M. SCHWARZ (49), einer Modifikation der von E. KIRSTEN, C. GEREZ und R. KIRSTEN (21) veröffentlichten enzymatischen Mikrobestimmung.

Im Gegensatz zu den im wesentlichen auch heute noch auf dem Diffusionsverfahren nach CONWAY basierenden Methoden ist die enzymatische Bestimmung ein relativ einfaches sowie spezifisches und sehr empfindliches Verfahren. Das Ammoniak wird dabei nach Fällung des Eiweißanteils mittels einer enzymatischen Reaktion direkt im biologischen Material nachgewiesen. Die Reaktion, bei der NH_4^+ ein Substrat darstellt, verläuft wie folgt:

$$\text{alpha-Ketoglutarat} + NH_4^+ + \text{DPNH} + H^+ \xrightleftharpoons{\text{GLuDH}} \text{Glutamat} + \text{DPN}^+ + H_2O$$

d.h. mit Hilfe der Glutaminsäuredehydrogenase (GLuDH) kommt es in Gegenwart von Ammoniak zu einer reduktiven Aminierung der alpha-Ketoglutarsäure, wobei gleichzeitig reduziertes Diphosphopyridinnucleotid oxydiert wird. Das entstehende Diphosphopyridinnucleotid (DPN^+) und der damit verbundene

Extinktionsabfall bei 365 mμ ist direkt proportional der Ammoniakkonzentration.

Reagentien:

1. Tris-Puffer o,2 M pH 7,6
   hergestellt aus o,8 M Tris-Puffer sowie o,8 M HCl
   9,68 g Tris/1oo ml
   Um einen pH-Wert von 7,6 zu erreichen, werden 5o ml Tris und 38,4 ml HCl mit H_2O auf 2oo ml ergänzt.

2. Ketoglutarat o,o8 M, hergestellt aus Ketoglutarsäure
   116,8 mg/1o ml (mit ca. 1,6 ml 1 n NaOH auf pH 7 bringen)

3. DPNH o,3 M
   2o mg/ml (in 1 % $NaHCO_3$ lösen)

4. Glutamatdehydrogenase, frei von Ammoniumionen
   GLDH-S 2o mg/2 ml

5. K_3PO_4 x 3 H_2O o,25 M
   6,65 g/1oo ml

6. Trichloressigsäure 10 %

Herstellung des Testgemisches

   29 ml Tris o,2 M pH 7,6
   2 ml o,o8 M Ketoglutarat
   o,6 ml DPNH

a_1) Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna.

Allen Kaninchen wurden vor sowie 10, 20 und 30 Minuten nach Infusionsbeginn mit der Ammoniumsalzlösung sowohl aus der A. femoralis als auch aus der V. jugularis interna jeweils 5 ml Blut entnommen.
2 ml Vollblut wurden sofort nach Entnahme in 2 ml eiskalte Trichloressigsäure gegeben und zentrifugiert. 1 ml vom Überstand wurde in eine 20 mm-Cuvette pipettiert und mit 1 ml K_3PO_4-Lösung neutralisiert. Anschließend wurde 1,5 ml Testgemisch hinzugegeben und o,o4 ml GLuDH eingerührt. Nunmehr erfolgte die etwa 30 Minuten dauernde enzymatische Reaktion, während der eine Extinktionsabnahme am Photometer zu beobachten war. Es wurden immer Doppelbestimmungen durchgeführt und ein Blindwert (Aqua dest. statt Blut) in gleicher Weise behandelt und die Blindextinktion bestimmt.
Die dabei gefundene Extinktionsdifferenz (ΔE) wurde in nachfolgende Berechnung eingesetzt:

$$\frac{\Delta E \times 18 \times 3{,}54}{3{,}3 \times 2} = \Delta E \times 9{,}65 = \mu g\ NH_4^+ \text{ pro Testansatz}$$

Da der Testansatz dem Einsatz von o,5 ml Blut entspricht, ist der gefundene Wert mit 200 zu multiplizieren, um die Konzentration in µg/1oo ml auszudrücken.

a_2) Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Liquor cerebrospinalis.

Am Ende des Versuches, 30 Minuten nach Infusionsbeginn der Ammoniumsalzlösung, wurden die Tiere getötet und 1 - 2 ml Liquor durch Suboccipitalpunktion gewonnen. Zur Bestimmung des Ammoniakgehaltes wurde nur Liquor ohne Blutbeimengungen verwendet. Es wurde die gleiche Methode wie zur Ammoniakbestimmung im Blut angewandt.

b) Bestimmung des pH im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna.

Die pH-Messungen wurden mit der Glaselektrode BECKMANN 39070 in der Modularküvette von BECKMANN durchgeführt.

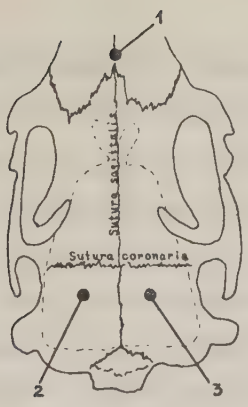
c) Messung der Zellatmung an Hirnschnitten mit der Ein-Gefäß-Methode nach WARBURG.

In Zusammenarbeit mit DITTMANN wurden bei den Tieren der Gruppe I, III und IV vergleichende Untersuchungen der Zellatmung an Hirnschnitten der grauen und weißen Substanz mit der Ein-Gefäß-Methode nach WARBURG (66, 67) durchgeführt. Bei dieser Methode wird die Sauerstoffaufnahme von Gewebsschnitten in Gegenwart von 1/2o Atmosphäre CO_2 bestimmt. Der CO_2-Partialdruck im Gasraum wird dabei trotz Atmung der Zellen durch den Karbonat-Bikarbonatpuffer, der in einen großen Seitenanhang der Gefäße gegeben wird, konstant gehalten.

Das aus der Großhirnrinde und aus der Nähe der Vierhügelgegend entnommene Hirngewebe wurde in ca. 20 ml frisch hergestellte Inkubationslösung gegeben (25). Die Gewebsstückchen wurden in o,1 - o,2 mm dicke Scheiben geschnitten, in der Inkubationslösung gewaschen und anschließend gleichmäßig auf die Warburggefäße verteilt. Der Hauptraum des Warburggefäßes erhielt 3 ml Inkubationslösung, der Anhang 1,9 ml Pufferlösung, o,1 ml Wasser und 2 mg Carboanhydrase. Durch die Zugabe von 2 mg Carboanhydrase pro 2 ml Puffer ist eine beschleunigte Einstellung des Gleichgewichtes gewährleistet. Nach Einhängen der Gefäße in den Thermostaten von 38°C wurden diese unter leichtem Schütteln mit einem O_2-CO_2-Gemisch durchströmt. Zur Auswertung kamen nur diejenigen Meßwerte, bei denen die Druckabnahme zeitlich einen linearen Verlauf erkennen ließ. Anschließend wurden die Schnitte vorgetrocknet, erhitzt und die Trockensubstanz bestimmt. Die Sauerstoffaufnahme wurde in Form des Q_{O_2}-Wertes (= mm^3 O_2-Aufnahme pro mg Gewebe-Trockensubstanz pro Stunde) angegeben.

d) Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit.

Zur Ableitung der Hirnpotentiale des nicht narkotisierten Kaninchens wurden 3 Nadelelektroden in die Schädelkalotte "eingestochen". Es wurde unipolar (indifferente Elektrode frontonasal gelegen) und bipolar vom parietalen Cortex abgeleitet (s. Skizze).



Dorsale Ansicht des Kaninchenschädels mit schematischer Darstellung der Elektrodenlage

Die Registrierung der Potentialschwankungen mit dem 1-fach schreibenden Schwarzer-Elektroencephalographen erfolgte jeweils unmittelbar vor den Blutentnahmen, um eine gute Korrelation zwischen der gefundenen Ammoniakkonzentration im Blut und den registrierten Hirnpotentialen zu erhalten.

ERGEBNISSE

1. Ammoniakbestimmung

a) Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna.

Gruppe I: Belastung der Tiere mit 100 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht.

Der Ammoniakgehalt des arteriellen und des venösen Blutes beträgt vor Beginn der Ammoniumsalz-Infusion im Durchschnitt 127 µg% (± 40) bzw. 131 µg% (± 37).

Während der Infusion der Ammoniumchlorid-Lösung kommt es zu einem stärkeren Anstieg der arteriellen Ammoniakwerte gegenüber den venösen, d.h. zum Auftreten einer positiven arteriovenösen Differenz. Das Maximum wird nach 20 Minuten mit 2229 µg% (± 774) bzw. 1680 µg% (± 811) erreicht. Am Versuchsende, 30 Minuten nach Infusionsbeginn, findet sich eine negative arterio-venöse Ammoniakdifferenz; die Ammoniakwerte liegen jetzt arteriell bei 1007 µg% (± 355), venös bei 1341 µg% (± 370) (s. Abb. 1 und Tab. I).

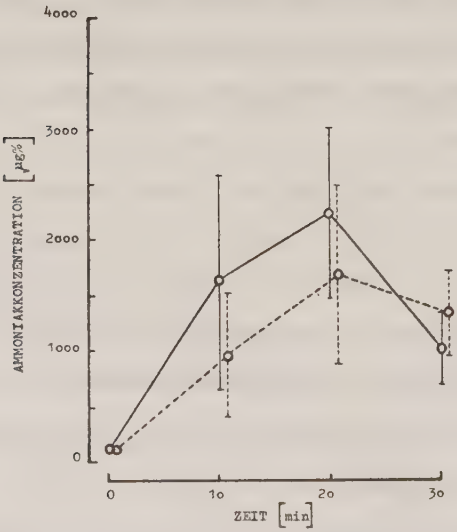


Abb. 1 Ammoniakgehalt im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna bei den Tieren der Gruppe I.

o——o arteriell

o-----o venös

Gruppe II: Belastung der Tiere mit 150 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht.

Der Gehalt des arteriellen und venösen Blutes an Ammoniak betrugt vor der Ammoniumchlorid-Infusion durchschnittlich 153 µg% (± 71) bzw. 169 µg% (± 62).

Während der Infusion findet sich bezüglich der Ammoniakkonzentration ein sinngemäßes Verhalten gegenüber den Tieren der Gruppe I. Der Ammoniakspiegel steigt an, wobei das Maximum nach 20 Minuten arteriell mit 2811 µg% (± 1225), venös mit 2360 µg% (± 1112) erreicht wird. Die Ammoniakwerte liegen sowohl im arteriellen als auch im venösen Blut deutlich über denen der Gruppe I, allerdings ist nur der arterielle Wert nach 30 Minuten signifikant höher. Am Versuchsende läßt sich ebenfalls eine negative arterio-venöse Ammoniakdifferenz nachweisen (s. Abb. 2 und Tab. I).

Das unterschiedliche Verhalten der Tiere der Gruppe I und II verdeutlicht Abbildung 3.

Gruppe III: Belastung der durch die Natriumbikarbonat-Infusion alkalotischen Tiere mit 200 mg Ammoniumlaktat pro kg Körpergewicht (bezüglich des NH_4^+-Gehaltes entsprechen 200 mg Ammoniumlaktat 100 mg Ammoniumchlorid).

Die Ammoniakkonzentration der alkalotischen Tiere vor der

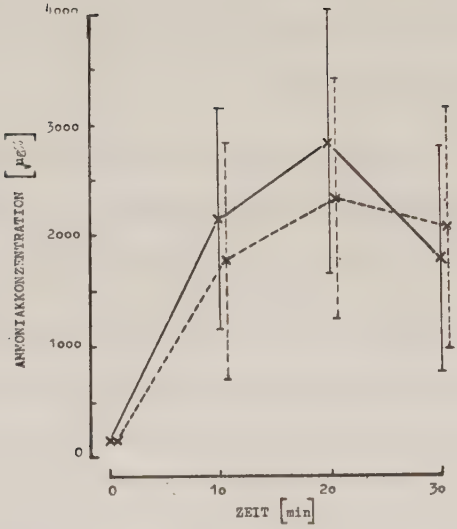


Abb. 2: Ammoniakgehalt im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna bei den Tieren der Gruppe II.

x———x arteriell

x-----x venös

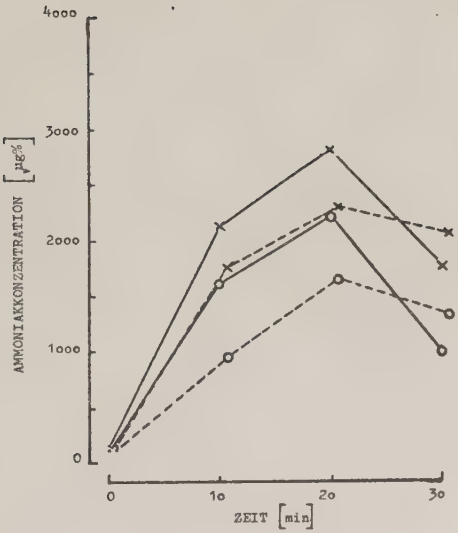


Abb. 3: Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna bei den Kaninchen der Gruppe I und der Gruppe II.

arteriell	venös	
o———o	o-----o	Gruppe I
x———x	x-----x	Gruppe II

Ammoniumlaktat-Infusion liegt arteriell bei 131 µg% (± 26), venös bei 129 µg% (± 32).

Auch bei den Tieren dieser Gruppe kommt es während der Belastung zu einem allerdings geringeren Anstieg der Blutammoniakwerte und zum Auftreten einer positiven arterio-venösen Differenz. Das Maximum der Ammoniakkonzentration wird arteriell nach 20 Minuten mit 1811 µg% (± 1038), venös nach 30 Minuten mit 1415 µg% (± 1093) erreicht. Der Ammoniakspiegel des arteriellen und venösen Blutes ist am Ende des Versuches etwa gleichhoch (s. Abb. 4 und Tab. I).

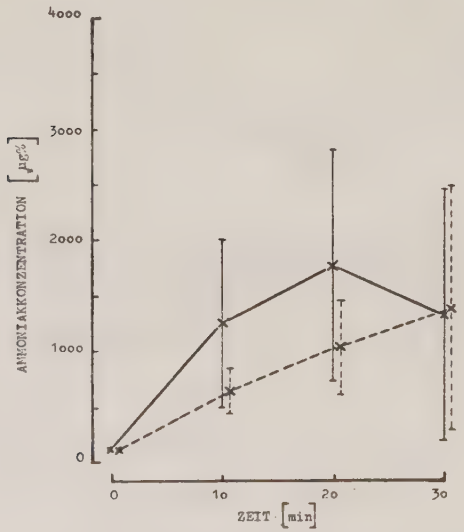


Abb. 4: Ammoniakgehalt im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna bei den Tieren der Gruppe III.
x———x arteriell x-----x venös

Das unterschiedliche Verhalten der Tiere der Gruppe I und III veranschaulicht Abb. 5.

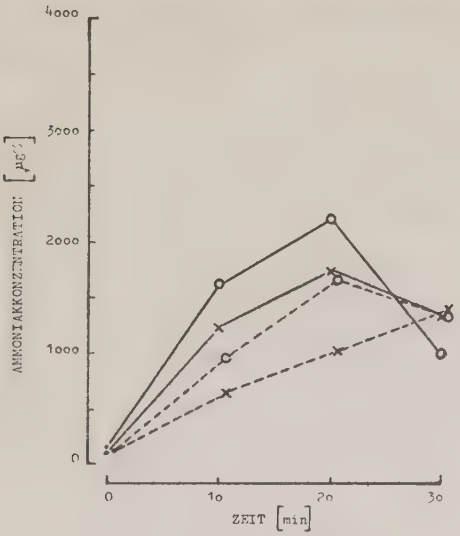


Abb. 5 Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna bei den Kaninchen der Gruppe I und der Gruppe III.

arteriell	venös	
o——o	o-----o	Gruppe I
x——x	x-----x	Gruppe III

Gruppe IV: Belastung der Tiere mit 100 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht in kontrollierter Hypothermie.

Die Ammoniakwerte im arteriellen und venösen Blut der unterkühlten Tiere vor der Ammoniumsalz-Infusion liegen ebenfalls mit 112 µg% (± 43) bzw. 136 µg% (± 60) im Normbereich.

Bei den Tieren dieser Gruppe zeigt sich unter der Belastung der stärkste Anstieg sowohl der arteriellen als auch der venösen Ammoniakwerte. Während der Infusion der Ammoniumchlorid-Lösung sind alle Werte signifikant höher als bei den Tieren der Gruppe I. Die höchste Ammoniakkonzentration wird wiederum nach 20 Minuten arteriell mit 4197 µg% (± 554), venös mit 3524 µg% (± 803) gefunden. Die vorher positive arterio-venöse Differenz ist nach 30 Minuten negativ (s. Abb 6 und Tab. I).

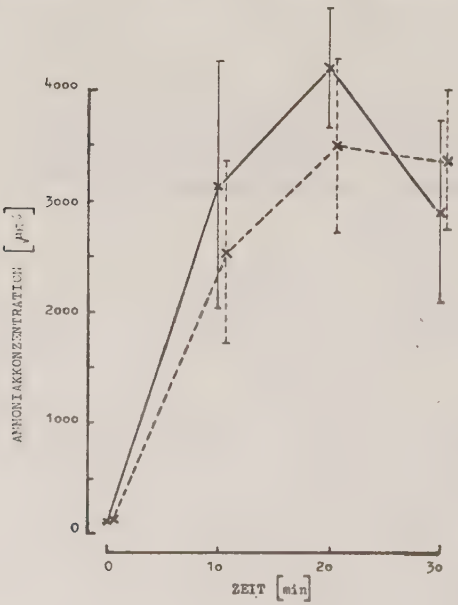


Abb. 6
Ammoniakgehalt im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna bei den Tieren der Gruppe IV.

x———x arteriell
x-----x venös

Das unterschiedliche Verhalten der Tiere der Gruppe I und IV verdeutlicht Abb. 7.

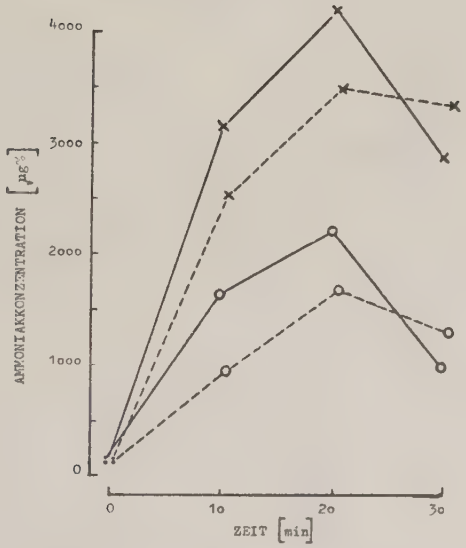


Abb. 7 Mittlere Ammoniakkonzentration im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna bei den Kaninchen der Gruppe I und der Gruppe IV.

arteriell	venös	
o———o	o-----o	Gruppe I
x———x	x-----x	Gruppe IV

Tabelle I: Ergebnisse der Ammoniakbestimmung im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna der Gruppen I, II, III und IV.
Ammoniakwerte in µg%, t: Zeit in Minuten.
Die Signifikanzberechnung erfolgte jeweils gegen Gruppe I.

		a. femoralis				v. jugularis interna			
	t	0	1o	2o	3o	0	1o	2o	3o
Gruppe I	m	127	164o	2229	1oo7	131	959	168o	1341
	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	s	4o	963	774	335	37	577	811	37o
Gruppe II	m	153	2131	2811	1794	169	1777	236o	2o64
	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	s	71	1oo4	1225	1o16	16	1o82	1112	11o2
	p	>o,o5	>o,o5	>o,o5	<o,o5	>o,o5	>o,o5	>o,o5	>o,o5
Gruppe III	m	131	1271	1811	1385	129	684	1o59	1415
	n	15	15	15	14	15	14	15	15
	s	26	743	1o38	1133	32	211	432	1o93
	p	>o,o5	>o,o5	>o,o5	>o,o5	>o,o5	>o,o5	>o,o5	>o,o5
Gruppe IV	m	112	313o	4197	2883	136	2547	3524	3392
	n	15	15	15	15	15	15	15	15
	s	43	1134	554	844	6o	845	8o3	639
	p	>o,o5	<o,o1	<o,oo1	<o,oo1	>o,o5	<o,oo1	<o,oo1	<o,oo1

Abb. 8 zeigt die Leerwerte zum Zeitpunkt O. Diese haben alle etwa die gleiche Höhe. Sie liegen im Normbereich der Ammoniakkonzentration.

Abb. 8

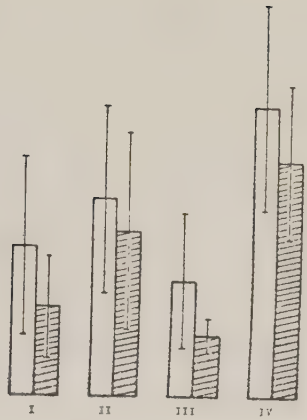


Abb. 9

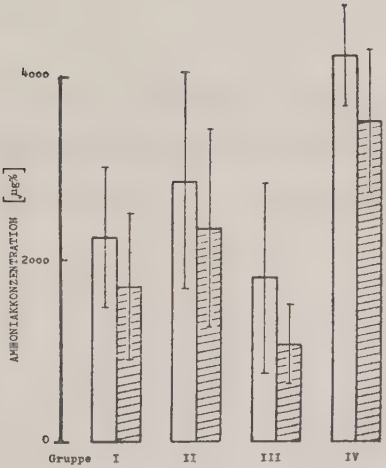


Abb. 10

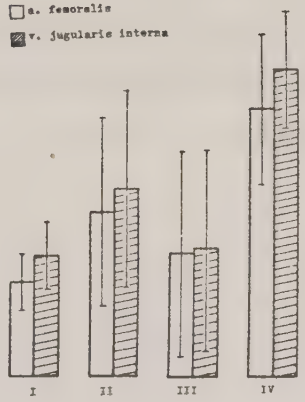


Abb. 11

Abb. 8 - 11: Ammoniakkonzentration im Blut der Gruppe I, II, III und IV zum Zeitpunkt 0 sowie 10, 20 und 30 Minuten nach Infusionsbeginn.

Abb. 9, 10 und 11 stellen die Werte der Ammoniakkonzentration 10, 20 bzw. 30 Minuten nach Beginn der Ammoniumsalz-Infusion dar. Ein Vergleich der Säulen zeigt, daß die unterkühlten Tiere (Gruppe IV) zu jedem Zeitpunkt sowohl arteriell als auch venös die höchsten, die alkalotischen Tiere (Gruppe III) die niedrigsten Werte aufweisen. Die Ammoniakwerte der Gruppe II liegen jeweils über denen der Gruppe I. Mit Ausnahme der Gruppe III, in der die arteriellen und venösen Werte nach 30 Minuten etwa gleichhoch sind, wird am Versuchsende die vorher positive arterio-venöse Ammoniakdifferenz negativ gefunden.

b) Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Liquor cerebrospinalis.

Die Ergebnisse der Ammoniakbestimmung im Liquor cerebrospinalis am Ende des Versuches sind in Abb. 12 und Tab. II dargestellt.

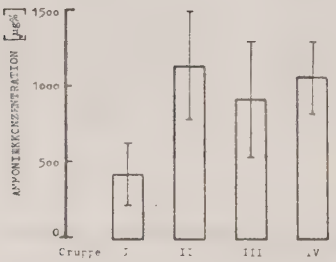


Abb. 12 Ammoniakkonzentration im Liquor cerebrospinalis bei den Kaninchen der Gruppe I, II, III und IV am Ende des Versuches.

Tabelle II: Ammoniakkonzentration im Liquor cerebrospinalis am Versuchsende. Die Signifikanzberechnung erfolgte jeweils gegen Gruppe I.

Gruppe	Mittelwert der $[NH_3]$	n	p
I	433 µg% ± 21o	8	
II	1145 µg% ± 351	8	<o,oo1
III	929 µg% ± 38o	8	<o,oo1
IV	1o74 µg% ± 236	8	<o,o5

Die Tiere der Gruppe I weisen eine weit niedrigere Ammoniakkonzentration im Liquor auf als die Tiere der Gruppe II, III und IV. Der Unterschied ist statistisch gesichert. Die höchste Ammoniakkonzentration im Liquor findet sich bei den Tieren der Gruppe II, die Differenz zu den Tieren der Gruppe III und IV ist allerdings nicht sehr groß.

Abb. 13 zeigt eine Gegenüberstellung der Ammoniakwerte im Blut und im Liquor cerebrospinalis am Ende des Versuches. In allen Gruppen findet sich zu dieser Zeit sowohl im arteriellen als auch im venösen Blut ein höherer Ammoniakspiegel als im Liquor.

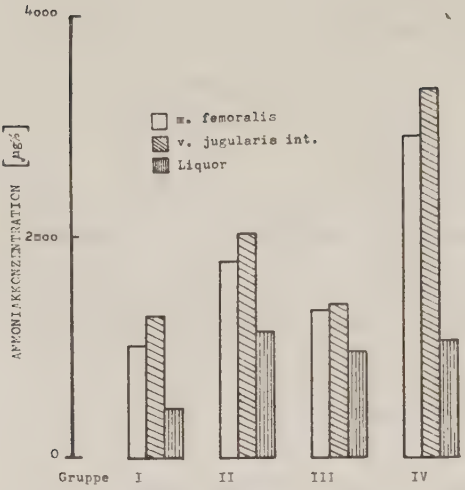


Abb. 13 Gegenüberstellung der Ammoniakkonzentration im Blut (A. femoralis und V. jugularis interna) und im Liquor bei den Kaninchen der Gruppe I, II, III und IV am Ende des Versuches.

2. Bestimmung des pH im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna.

Die Tiere der Gruppe I und II weisen während der gesamten Versuchsdauer annähernd gleichhohe pH-Werte auf; die pH-Werte der Gruppe II liegen lediglich minimal unter denen der Gruppe I. So betragen die pH-Werte im Durchschnitt

bei der Gruppe I:	arteriell	venös
zu Beginn	7,36	7,34
am Ende	7,34	7,33

bei der Gruppe II:

	arteriell	venös
zu Beginn	7,34	7,34
am Ende	7,32	7,28

(s. Abb. 14, 15 und Tab. III)

Bei den Tieren der Gruppe III ist der pH-Wert vor der Belastung mit Ammoniumlaktat durch die Natriumbikarbonat-Infusion im Durchschnitt arteriell auf 7,62, venös auf 7,56 angestiegen. Während der Versuchsdauer findet sich ein weiteres, geringes Ansteigen des pH, dessen Maximum nach 20 Minuten arteriell bei 7,66, venös bei 7,57 liegt, um am Ende des Versuches gering auf 7,58 bzw. 7,50 abgesunken zu sein (s. Abb. 14, 15 und Tab. III).

Lediglich bei den unterkühlten Tieren (Gruppe IV) deckt der pH-Wert vor Infusionsbeginn mit Ammoniumchlorid eine Acidose auf, die während des Versuches weiter zunimmt. So betragen die pH-Werte durchschnittlich:

	arteriell	venös
zu Beginn	7,22	7,21
am Ende	7,16	7,14

(s. Abb. 14, 15 und Tab. III).

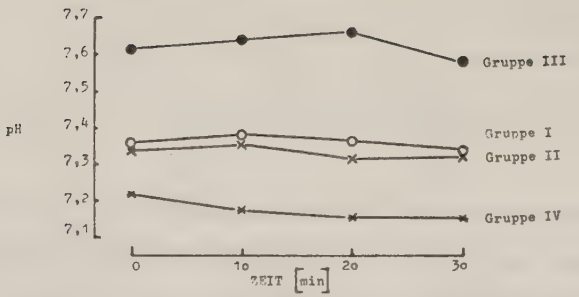


Abb. 14 Verhalten des arteriellen pH (Mittelwert) bei den Tieren der Gruppe I, II, III und IV.

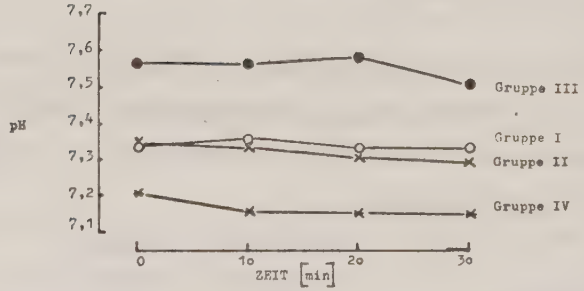


Abb. 15 Verhalten des venösen pH (Mittelwert) bei den Tieren der Gruppe I, II, III und IV.

Tabelle III: Mittelwerte des pH im arteriellen (A. femoralis) und venösen (V. jugularis interna) Blut der Gruppen I, II, III und IV; t: Zeit in Minuten

pH (Mittelwerte) der Gruppen

t	I		II		III		IV	
	a.	v.	a.	v.	a.	v.	a.	v.
0	7,36	7,34	7,34	7,34	7,62	7,56	7,22	7,21
10	7,38	7,36	7,36	7,34	7,65	7,56	7,18	7,15
20	7,36	7,33	7,32	7,3o	7,66	7,57	7,16	7,14
30	7,34	7,33	7,32	7,28	7,58	7,5o	7,16	7,14

3. Ergebnisse der Untersuchungen über die Zellatmung an Hirnschnitten mit der Ein-Gefäß-Methode nach Warburg.

Bei den Tieren der Gruppe I, III und IV wurden vergleichende Untersuchungen der Zellatmung an Hirnschnitten der grauen und weißen Substanz durchgeführt.

Der Sauerstoffverbrauch der grauen Substanz liegt bei den Tieren der Gruppe I am höchsten, bei den Tieren der Gruppe III am niedrigsten (s. Abb. 16 und Tab. IV). Dagegen weist die Messung der Sauerstoffaufnahme an Hirnschnitten der weißen Substanz bei den Tieren der Gruppe IV die größten Werte auf, während sie bei den Tieren der Gruppe I und III annähernd gleich sind (s. Abb. 16 und Tab. IV). Statistisch ergeben

sich keine Unterschiede, wobei allerdings die geringe Versuchsanzahl zu berücksichtigen ist, da nur diejenigen Meßwerte, bei denen die Druckabnahme im Warburg-Gefäß zeitlich einen linearen Verlauf erkennen ließ, zur Auswertung kamen.

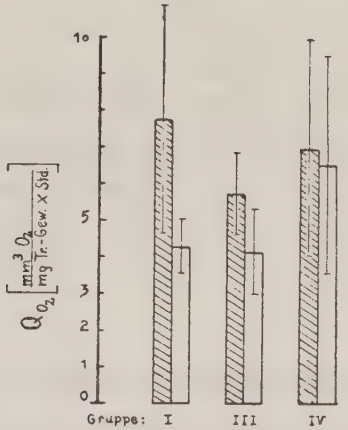


Abb. 16 Sauerstoffverbrauch der grauen und weißen Hirnsubstanz bei den Kaninchen der Gruppe I, III und IV.

▨ graue Substanz

□ weiße Substanz

Tabelle IV: Sauerstoffverbrauch der grauen und weißen Hirnsubstanz der Tiergruppe I, III und IV; Q_{O_2}: mm^3 Sauerstoffaufnahme pro mg Gewebe-Trockensubstanz pro Stunde

Gruppe	graue Substanz Q_{O_2} (Mittelwert)	n	p	weiße Substanz Q_{O_2} (Mittelwert)	n
I	7,7 ± 3,1	9		4,3 ± 0,8	6
III	5,7 ± 1,1	5	>0,05	4,1 ± 1,2	5
IV	7,0 ± 3,0	9	>0,05	6,5 ± 3,0	9

4. Auswertung des Elektroencephalogramms.

Die angewandte Methode der Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit an nicht narkotisierten Kaninchen vor und während der Ammoniumsalz-Infusion sollte die möglichen Wirkungen des Ammoniaks auf das ZNS objektivieren. Dabei erwies sich die Ableitung des Elektroencephalogramms infolge der gelegentlichen Unruhe der Tiere als schwierig, so daß nicht immer die Hirnaktivität überlagernde extrazerebrale Spannungsschwankungen wie Muskelpotentiale und Bewegungsartefakte und damit Störungen des Kurvenablaufes vermieden werden konnten. Ferner waren vage hirnelektrische Veränderungen, die auf die Prämedikation mit dem lytischen Cocktail (Gruppe IV) sowie auf die Nachwirkungen der Narkose und weiterhin auf exterozeptive Reize, insbesondere auf die Gegen-

wart des Menschen während des Versuches zurückgeführt werden müssen, bei der visuellen EEG-Kurvenauswertung zu berücksichtigen.

Bei allen vier Versuchsgruppen ließen sich während der gesamten Versuchsdauer eindeutige auf die Ammoniakbelastung zurückzuführende Veränderungen des Hirnstrombildes nicht feststellen (s. Abb. 17, 18, 19, 20, 21 und Tab. V). Lediglich in einigen Elektroencephalogrammen der alkalotischen Tiere (Gruppe III) fand sich eine leichte Verlangsamung des Grundrhythmus (s. Tab. V).

Tabelle V: Veränderungen der Elektroencephalogramme bei den Tieren der Gruppe I, II, III und IV während der gesamten Versuchsdauer.

Gruppe	keine Veränderung	leichte Verlangsamung	Spannungs-reduktion	andere Veränderungen
I	10	1	2	-
II	6	2	2	1 (Rückgang der Betatätigkeit)
III	8	4	1	2 Tiere krampfen unter NH_4-Laktat, Verschlechterung des EEGs, Tiere sterben.
IV	14	-	1	sehr spannungsreiche Beta-Tätigkeit (lytischer Cocktail).

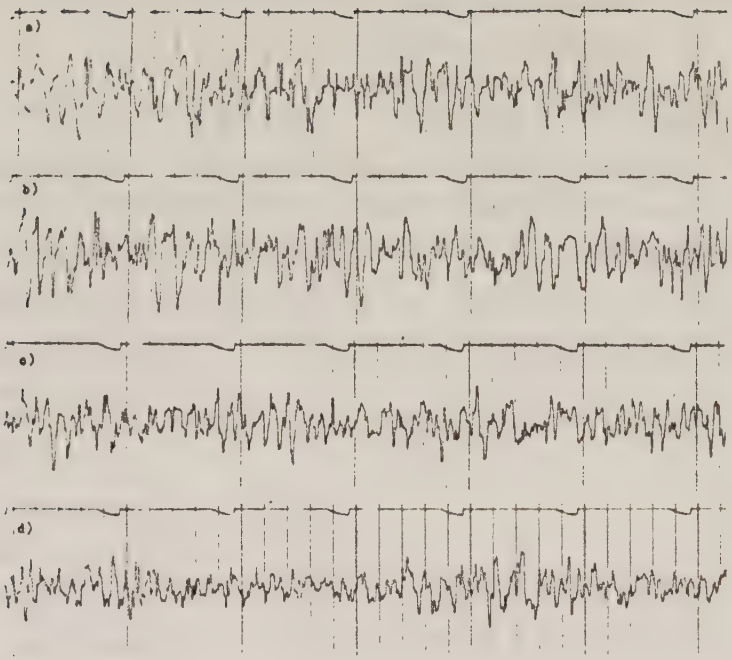


Abb. 17 Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit bei einem Tier der Gruppe I.
a) vor Ammoniumsalz-Infusion, b) 10, c) 20,
d) 30 Minuten nach Infusionsbeginn.

a) Hintergrundtätigkeit um 5-6 Hz/sec mit überlagernder spannungsreicher Beta-Tätigkeit.

b) - d) keine wesentliche Änderung des Hirnstrombildes.

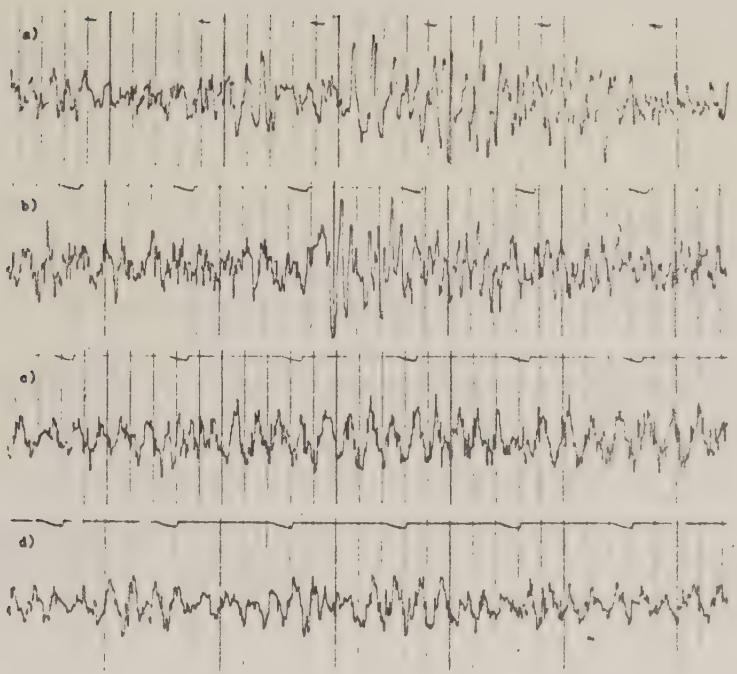


Abb. 18 Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit bei einem Tier der Gruppe I. a) vor Ammoniumsalz-Infusion, b) 10, c) 20, d) 30 Minuten nach Infusionsbeginn.

a) überwiegend Theta-Rhythmus mit superponierter spannungsreicher Beta-Tätigkeit; vereinzelt auch Delta-Wellen

b) keine Änderung des Kurvenbildes

c) Rückgang der spannungsreichen Beta-Tätigkeit

d) leichte weitere Spannungsreduktion

Die Beta-Tätigkeit ist mit großer Wahrscheinlichkeit Ausdruck der abklingenden Narkose.

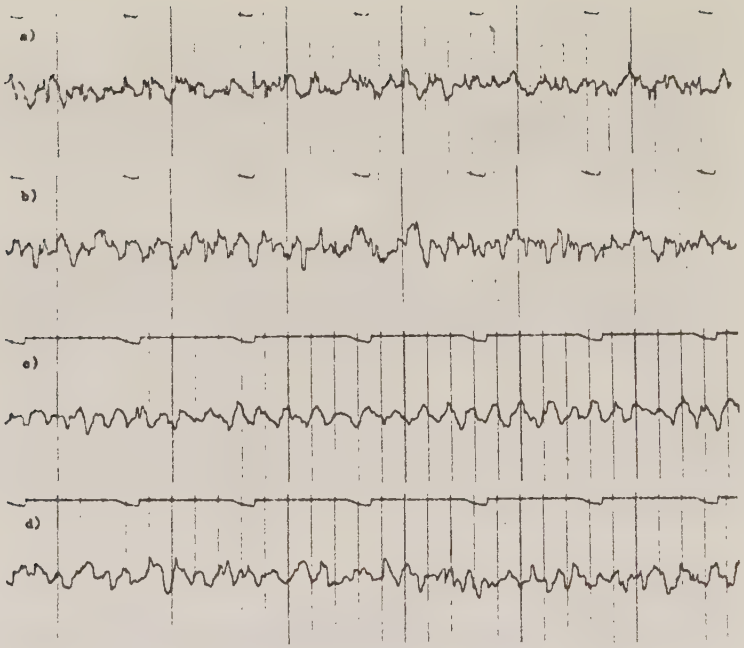


Abb. 19 Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit bei einem Tier der Gruppe II. a) vor Ammoniumsalz-Infusion, b) 10, c) 20, d) 30 Minuten nach Infusionsbeginn.

a) Hintergrundtätigkeit überwiegend aus dem Theta-Spektrum mit überlagernder Beta-Tätigkeit
b) keine Änderung des Kurvenbildes
c) leichte Spannungsreduktion und Rückgang der Beta-Tätigkeit
d) leichte Verlangsamung des Grundrhythmus

Es handelt sich um geringfügige Änderungen, die eine spezifische Aussage nicht zulassen.

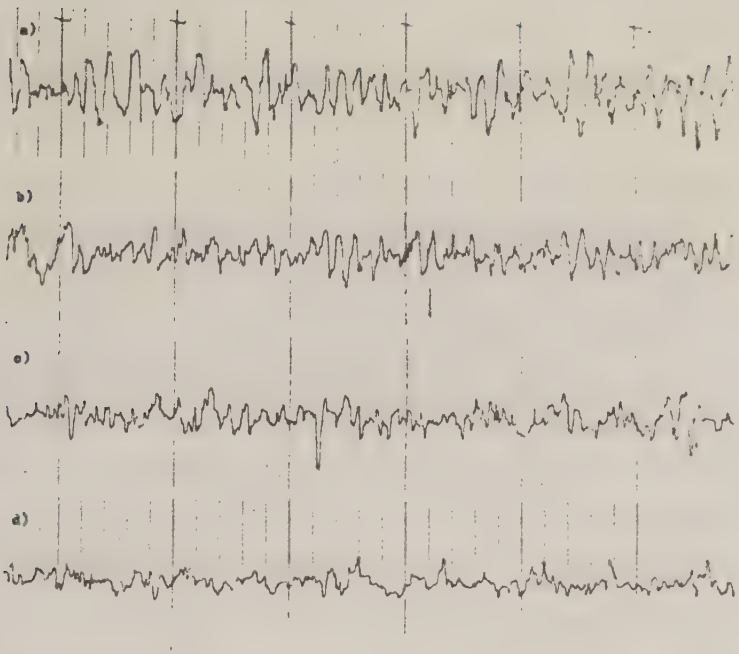


Abb. 20 Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit bei einem Tier der Gruppe III. a) vor Ammoniumsalz-Infusion, b) 10, c) 20, d) 30 Minuten nach Infusionsbeginn.

a) überwiegende Theta-Tätigkeit mit überlagernder Beta-Tätigkeit

b) - d) langsamer Rückgang der Spannungsproduktion, während die Frequenz im wesentlichen unverändert bleibt.

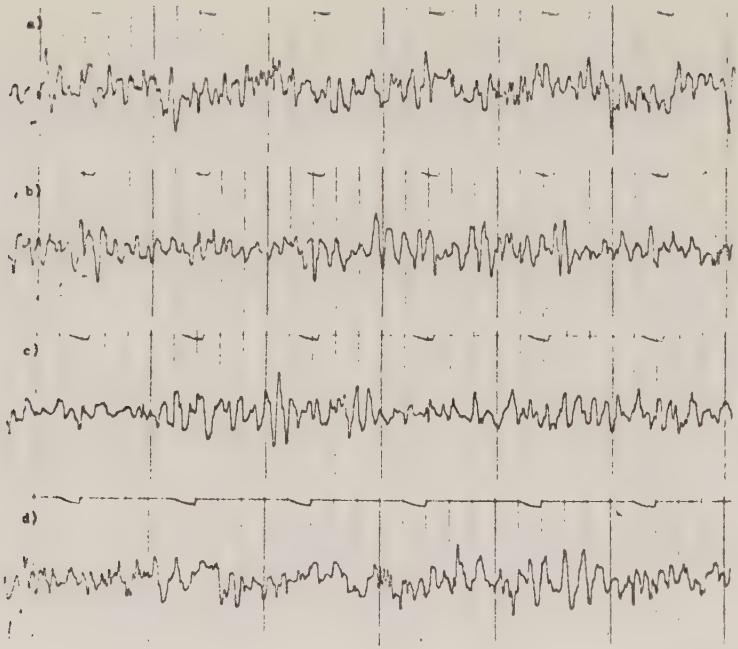


Abb. 21 Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit bei einem Tier der Gruppe IV. a) vor Ammoniumsalz-Infusion, b) 10, c) 20, d) 30 Minuten nach Infusionsbeginn.

a) Hintergrundtätigkeit überwiegend aus dem Alpha-Spektrum um 8-10 Hz/sec. Etwas vermehrte Theta-Tätigkeit und überlagernde, z.T. spannungsreiche Beta-Tätigkeit, die wahrscheinlich medikamentös bedingt ist (lytischer Cocktail)

b) - d) keine wesentliche Änderung des Hirnstrombildes

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Ammoniakbestimmung im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna.

Die Ammoniakwerte vor der Belastung mit Ammoniumsalz-Infusionen (Ammoniumchlorid bei den Gruppen I, II und IV; Ammoniumlaktat bei der Gruppe III) liegen bei allen vier Versuchsgruppen im Normbereich, insbesondere zeigen die Werte der Gruppe III (durch Natriumbikarbonat alkalisierte Tiere) sowie die der Gruppe IV (unterkühlte Tiere) keine Abweichung von der Norm. Eine arterio-venöse Ammoniakdifferenz läßt sich nicht nachweisen, d.h. es besteht ein Gleichgewicht zwischen Blut und Gewebe.

Die Ammoniakbestimmungen 10 und 20 Minuten nach Beginn der 30 Minuten dauernden Ammoniumsalz-Infusion zeigen in allen vier Versuchsgruppen einen stärkeren Anstieg der arteriellen gegenüber den venösen Ammoniakwerten. Es ist anzunehmen, daß der Ammoniakspiegel während der weiteren Infusion noch ansteigt, ohne daß sich bei der relativ kurzen Infusionsdauer dabei ein neues Gleichgewicht zwischen Ammoniakanflutung und Ammoniakelimination einstellt. Die bei der vorliegenden Versuchsanordnung nachgewiesene positive arterio-venöse Ammoniakdifferenz zeigt, daß das Gehirn Ammoniak aufnimmt. Damit werden die Ergebnisse von BESSMAN und Mitarb. (2, 3) sowie von SCHWAB und Mitarb.(50) bestätigt, die bei Patienten mit Lebercirrhose eine erhebliche Differenz

zwischen der Ammoniakkonzentration des arteriellen Blutes und des Blutes aus der V. jugularis interna nachweisen konnten, die darauf hindeutet, daß in dieser Situation Ammoniak im Gehirn verbraucht wird.

Das sofort nach der Beendigung der Ammoniumsalz-Infusion entnommene Blut deckt in allen vier Versuchsreihen einen raschen Abfall der Ammoniakkonzentration auf, wobei die Ammoniakwerte im Blut der V. jugularis interna jetzt über denen im Blut der A. femoralis liegen. Lediglich der arterielle und venöse Ammoniakgehalt der Gruppe III (alkalotische Tiere) zeigt zu diesem Zeitpunkt annähernd gleichhohe Werte. Die negative arterio-venöse Ammoniakdifferenz ist nur durch eine Umkehrung des Konzentrationsgefälles zwischen Blut und Hirngewebe zu erklären. Nach Beendigung der Ammoniumsalz-Infusion überwiegen die Eliminierungsvorgänge, insbesondere die der Leber, wobei die Ammoniakkonzentration im Blut im Vergleich zu der des Hirngewebes rasch absinkt.

Wie infolge der höheren Belastung mit Ammoniumchlorid zu erwarten war, liegen die Ammoniakwerte der Gruppe II sowohl arteriell als auch venös über denen der Gruppe I.

Die alkalotischen Tiere (Gruppe III) weisen die niedrigsten Ammoniakwerte aller vier Versuchsreihen auf. Durch die Natriumbikarbonat-Infusion und die Belastung mit einem alkalisierend wirkenden Ammoniumsalz (Ammoniumlaktat) wird

der extracelluläre pH-Wert ausgeprägter erhöht als der intracelluläre, also der pH-Gradient vergrößert, und damit die Diffusion von Ammoniak in die Zellen hinein gesteigert. In den Zellen werden dann in erhöhtem Maße Eliminierungsvorgänge wirksam, die schon physiologischerweise zur Beseitigung des im normalen Stoffwechsel anfallenden Ammoniaks in geringerem Maße stattfinden. Durch die gesteigerte Diffusion des Ammoniaks in die Zellen erscheinen so andererseits die von WARREN (69) sowie WARREN und NATHAN (70) erhobenen Befunde verständlich, wonach alkalisierend wirkende Ammoniumsalze eine höhere Toxizität entfalten als nicht alkalisierend bzw. acidotisch wirkende. Die Ansäuerung des Organismus muß demnach theoretisch sonst toxische Ammoniakmengen unwirksam machen, was im Tierversuch bestätigt werden konnte (69). Hingegen vermochten WARREN und Mitarb. (68) beim Menschen im Präcoma und Coma hepaticum durch HCl-Infusionen zwar die Ammoniakwerte im Liquor herabzusetzen, beobachteten jedoch keine klinische Besserung.

Daß in der Gruppe IV im Vergleich zu den übrigen Versuchsgruppen wesentlich höhere Ammoniakwerte gefunden wurden, läßt sich nur mit der zusätzlichen Unterkühlung der Tiere in dieser Gruppe erklären, wobei allerdings die gefundene Acidose diese Ammoniakerhöhung mit begünstigt haben dürfte. LABORIT (27), DRIPPS (9), FISCHER (11) und CSABA (7) konnten zeigen, daß es mit sinkender Körpertemperatur auch zu einer Abnahme der Stoffwechselleistung kommt. Von dieser Drosse-

lung der intracellulären Stoffwechselvorgänge wird auch die Entgiftungsfunktion der Leber betroffen, wie MATZANDER und SCHÖNDORF (35) im Tierexperiment nachweisen konnten. Zwar ist bei Hypothermie die Leber durchaus in der Lage, begrenzt Ammoniak aus der Blutbahn aufzunehmen und zu entgiften, jedoch ist die Entgiftungsleistung derart eingeschränkt, daß der Ammoniakspiegel im vorliegenden Versuch am höchsten liegt. Für die Klinik ergibt sich daraus, daß die Anwendung der kontrollierten Hypothermie zur Behandlung des Coma hepaticum als ungeeignet anzusehen ist, weil das Entgiftungsvermögen der Leber dadurch zusätzlich eingeschränkt wird.

Die bei den unterkühlten Tieren nachgewiesene Acidose dürfte als respiratorisch bedingt anzusehen sein. Die Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichts im extracellulären Raum durch die respiratorisch bedingte Acidose wird den intracellulären CO_2-Druck und pH-Wert schnell und in kaum geringerem Maße als außerhalb der Zellen beeinflußt haben, da CO_2 alle Zellmembranen frei zu durchdringen vermag. Eine Änderung des pH-Gradienten zwischen Blut und Hirngewebe kann daher ausgeschlossen werden. Hingegen bedingt die Acidose und die damit verbundene Verminderung des diffusiblen Ammoniaks neben der Erhöhung durch die Unterkühlung eine zusätzliche Erhöhung des Gesamtammoniaks im Blut bei den Tieren der Gruppe IV.

In diesem Zusammenhang sind die von POSNER und PLUM (47) durchgeführten Untersuchungen mit CO_2-Inhalation bei Lebercirrhotikern mit cerebralen Störungen und die dabei erhobenen Be-

funde erwähnenswert. Danach haben niedrige CO_2-Drucke und niedrige Wasserstoffionen-Konzentration in den Gehirnzellen, also eine respiratorische Alkalose, eine günstigere Wirkung auf die klinische Symptomatologie als höhere CO_2-Drucke und höhere Wasserstoffionen-Konzentration (Zustand nach CO_2-Inhalation). Als mögliche Erklärung für die ungünstige Wirkung der CO_2-Atmung ist einmal eine vom Ammoniakstoffwechsel unabhängige Verschlechterung zum anderen eine Reduzierung der Ammoniak-Entgiftung zu erwägen.

2. Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Liquor cerebrospinalis.

In allen Gruppen findet sich am Ende des Versuches sowohl im arteriellen als auch im venösen Blut ein höherer Ammoniakspiegel als im Liquor. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Liquorentnahme später als die Blutentnahme erfolgte. Da es nach Beendigung der Ammoniumsalz-Infusion zu einem raschen Abfall des Blutammoniaks und damit zu einer Umkehrung des Konzentrationsgefälles zwischen Blut und Hirngewebe kommt, kann vermutet werden, daß die Ammoniakkonzentration im Liquor zum Zeitpunkt der Blutentnahme durchaus größer gewesen ist.

Immerhin läßt sich feststellen, daß der Ammoniakgehalt im Liquor neben der Ammoniakkonzentration im Blut (Vergleich der Gruppe I und II) entscheidend vom pH-Wert abhängig ist. So findet sich im Liquor der alkalotischen Tiere (Gruppe III)

trotz der niedrigsten Ammoniakwerte im Blut eine verhältnismäßig hohe Ammoniakkonzentration. Die Ammoniakkonzentration im Liquor der unterkühlten Tiere (Gruppe IV), die im Verlauf des Versuches zunehmend acidotischer wurden, liegt dagegen trotz des höchsten Blutspiegels etwa gleichhoch wie bei den Tieren der Gruppe II und III. Mit anderen Worten bei erhöhtem arteriellen pH-Wert findet sich ein höherer Liquor-Blut-Ammoniakquotient und umgekehrt bei erniedrigtem arteriellen pH-Wert ein kleinerer Liquor-Blut-Ammoniakquotient. Es zeigt sich also, daß die Ammoniakwerte im Liquor entscheidend vom pH-Wert und von der Ammoniakkonzentration im Blut abhängen. Damit werden die Ergebnisse von BESSMAN (4) und MOORE (40) einerseits sowie von WARREN und Mitarb. (68) andererseits bestätigt, die bei Patienten im Leberkoma entsprechend dem erhöhten Liquorwert einen hohen Ammoniakspiegel im Blut bzw. im Rahmen der Normalisierung eines erhöhten arteriellen pH-Wertes eine Verminderung des Liquor-Blut-Ammoniakquotienten fanden.

Die Unterkühlung selbst übt, wie MATZANDER und Mitarb. (35) zeigen konnten, keinen Einfluß auf die Höhe des Ammoniakspiegels im Liquor aus.

3. Bestimmung des pH im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna.

Mit Ausnahme der Gruppe IV liegen die pH-Werte innerhalb der einzelnen Gruppen annähernd gleichhoch. Durch die Natrium-

bikarbonat-Infusion und die Belastung mit einem alkalisierend wirkenden Ammoniumsalz (Ammoniumlaktat) weisen die Tiere der Gruppe III deutlich erhöhte pH-Werte auf. Bikarbonat, das nach der Definition von BRONSTED als Base anzusehen ist, vermag die Zellmembranen nur langsam zu durchdringen. Eine Erhöhung des Bikarbonat-Gehaltes im Blut wird sich daher nur verzögert und in beträchtlich geringerem Ausmaß in den Zellen und im Liquor bemerkbar machen können. Der pH-Gradient wird zunehmen und damit der Abstrom von Ammoniak nach den Zellen begünstigt werden. Dies trifft in etwa auch auf die chronischen Gleichgewichtszustände bei Lebercirrhotikern mit metabolischer Alkalose zu. So fanden SCHWAB und Mitarb. (50) zwar einen Anstieg des Bikarbonat-Gehaltes im Liquor, das Ausmaß dieses Anstiegs war allerdings sehr viel geringer als im Plasma.

Die pH-Werte der Gruppe II liegen nur gering unter denen der Gruppe I, was durch die höhere Dosierung des acidotisch wirkenden Ammoniumchlorids zu erklären ist.

Die bei den unterkühlten Tieren (Gruppe IV) nachgewiesene Acidose, die während des Versuches weiter zunahm, dürfte als respiratorisch bedingt anzusehen sein. So fand TAUSCH (60) bei bis auf 28° C unterkühlten Kaninchen, die spontan atmeten, eine Erhöhung des pCO_2 bis zu 80 mm Hg und eine pH-Verschiebung auf durchschnittlich 7,19. Eine metabolische Acidose durch Anreicherung von Milchsäure ist wohl auszuschließen, da schwere Störungen der Atmung oder der Herzfunktion, die zu einer Hypoxämie geführt haben könnten, nicht beobachtet

wurden. Die Unterkühlung selbst hat keinen Einfluß auf den mittleren Milchsäure-Gehalt in den einzelnen Organen, wie THORN und Mitarb. (62) zeigen konnten.

4. Ergebnisse der Zellatmung an Hirnschnitten der grauen und weißen Substanz.

Statistisch ergeben sich bezüglich des Sauerstoffverbrauches der grauen Hirnsubstanz keine Unterschiede, wobei allerdings die geringe Versuchsanzahl zu berücksichtigen ist, da nur diejenigen Meßwerte, bei denen die Druckabnahme zeitlich einen linearen Verlauf erkennen ließ, zur Auswertung kamen.

Immerhin läßt sich feststellen, daß der Sauerstoffverbrauch der alkalotischen Tiere (Gruppe III) am niedrigsten liegt, obgleich die Ammoniakkonzentration im Blut geringer als bei den Tieren der übrigen Gruppen war. Eine bessere Korrelation ergibt allerdings ein Vergleich des Sauerstoffverbrauches mit dem Liquor-Blut-Ammoniakquotient, der bei den Kaninchen der Gruppe III am größten ist. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß Ammoniak bei Alkalose besser diffusibel ist und seine toxische Wirkung besser entfalten kann. In den Hirnzellen kommt es zu einer Störung des Tricarbonsäurezyklus, insbesondere aber zu einem Mangel an energiereichen Phosphaten. Die hierdurch bedingte Schädigung der intracellulären Stoffwechselvorgänge im Gehirn gilt als Ursache der Bewußtseinsstörungen und der neurologisch-psychiatrischen Symptome der

porto-cavalen Encephalopathie.

Auch die unterkühlten Tiere (Gruppe IV), deren Ammoniakkonzentration im Liquor signifikant höher liegt als bei den Tieren der Gruppe I, weisen bezüglich der grauen Substanz einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch auf als die Kaninchen der Gruppe I. Neben der toxischen Wirkung des Ammoniaks dürfte die Unterkühlung selbst zu einer Drosselung der Stoffwechselvorgänge in den Hirnzellen und damit zu einer verminderten Sauerstoffaufnahme geführt haben.

Der Sauerstoffverbrauch der weißen Hirnsubstanz liegt, wie zu erwarten war, jeweils unter dem der grauen Substanz, wobei die Werte der Gruppe I und II annähernd gleichhoch gefunden werden. Für den relativ hohen Sauerstoffverbrauch bei den Tieren der Gruppe IV findet sich keine sicher zu beweisende Erklärung. Die Aussagekraft dieses Befundes ist allerdings bedingt durch die geringe Versuchsanzahl mit erheblicher Streuung einzelner Werte stark eingeschränkt.

5. Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit.

In allen vier Gruppen lassen sich während der gesamten Versuchsdauer eindeutige, auf die Ammoniakbelastung zurückzuführende Veränderungen des Hirnstrombildes nicht feststellen. Auffällig ist lediglich, daß die Elektroencephalogramme der alkalotischen Tiere (Gruppe III) häufiger eine leichte Verlangsamung des Grundrhythmus aufweisen. Im Zusammenhang mit

den oben erhobenen Befunden könnte dies ein Hinweis dafür sein, daß das Ammoniak bei Alkalose toxischer wirkt und damit Störungen der Hirnfunktion im Elektroencephalogramm eher manifest werden läßt.

Daß im vorliegenden Versuch bei den hohen Ammoniakkonzentrationen im Blut und im Liquor keine eindeutigen Veränderungen im Elektroencephalogramm nachweisbar sind, läßt einen wichtigen Faktor, nämlich die Dauer der Hyperammoniämie unberücksichtigt. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß sich in dem von der Schädelkalotte abgeleiteten Hirnwellenbild immer nur die synchronisierte elektrische Tätigkeit großer Nervenzellkomplexe oberflächlicher Hirnregionen erfassen läßt, während die Aktivität tiefer gelegener Hirnstrukturen u.U. nur als sekundäre Folge durch deren Einwirkung auf den Kortex im Elektroencephalogramm erkennbar ist. Das Erfassen nur eines Bruchteiles der elektrischen Tätigkeit des gesamten Gehirns erklärt negative Befunde bei hirnorganischen Erkrankungen und zeigt die Grenzen der Methode. Provokationsverfahren, die latente Störungen manifest machen können, sowie die Ableitung der Potentialschwankungen aus tiefen Hirnteilen mittels Sondenelektroden, allein oder in Verbindung mit Reizversuchen, könnten die Ergiebigkeit der EEG-Untersuchung steigern.

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen an Kaninchen verdeutlichen die Abhängigkeit der Ammoniakkonzentration im Blut und Liquor vom pH-Wert und von der Körpertemperatur.

So ist durch die Erhöhung des pH-Gradienten bei metabolischer Alkalose der Liquor-Blut-Ammoniakquotient erhöht. In kontrollierter Hypothermie findet sich eine wesentlich höhere Ammoniakkonzentration im Blut, als deren Ursache die Drosselung der Stoffwechselvorgänge, insbesondere die der Harnstoffsynthese in der Leber anzusehen ist. Die Differenz der Ammoniakwerte der A. femoralis und der V. jugularis interna zeigt, daß das Hirngewebe bei Hyperammoniämie Ammoniak aufnimmt.

Auf die gestellten Fragen bezüglich der Abhängigkeit der Hirnfunktion vom Ammoniakstoffwechsel ergeben sich anhand der vorliegenden Versuchsanordnung folgende Anworten:

1. Im Elektroencephalogramm lassen sich eindeutige Störungen der Hirnfunktion in Abhängigkeit von der Ammoniakkonzentration im Blut nicht feststellen.

2. Die leichte Verlangsamung des Grundrhythmus in einigen Elektroencephalogrammen der alkalotischen Tiere läßt eine statistisch gesicherte Aussage nicht zu. Möglicherweise sind die geringen Veränderungen im EEG Ausdruck einer Toxizitätssteigerung des Ammoniaks durch die bei metabolischer Alkalose erhöhte Diffusionsrate.

3. Die Hyperammoniämie unter den Bedingungen der kontrollierten Hypothermie zeigt keine Veränderung des Hirnstrombildes.

Die als Modell einer Ammoniakintoxikation durchgeführte Versuchsanordnung unterscheidet sich insofern von den Verhältnissen einer Hyperammoniämie bei Lebercirrhose, als einmal die Versuche an lebergesunden Tieren vorgenommen wurden, zum anderen es sich um eine akute Ammoniakbelastung handelte. Das Gehirn des Leberkranken aber scheint wechselnd empfindlich zu sein auf Noxen, die beim Gesunden keinerlei Alterationen verursachen (51). Das führt zu der Überlegung, daß die Toxizität des Ammoniaks, wobei die Dauer der Hyperammoniämie nicht vernachlässigt werden darf, eine relative ist, abhängig von präexsistierenden oder zusammentreffenden metabolischen oder organischen Störungen des Zentralnervensystems. Dies könnte die Inkonstanz der Korrelation in der Klinik zwischen Ammoniak-Blut-Spiegel und Koma bei Lebercirrhose erklären. Diese Überlegung schließt den Einfluß anderer toxischer Substanzen, von denen einige vielleicht den zugrundegehenden Leberzellen selbst entstammen, nicht aus.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Lebercirrhotikern mit spontanen leberumgehenden Kollateralen, besonders aber nach operativ angelegter porto-cavaler Anastomose, entwickelt sich häufig eine porto-cavale Encephalopathie, wobei in 90% der Fälle der Blutammoniak erhöht gefunden wird.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde zu klären versucht, inwieweit Ammoniak die Hirnfunktion beeinflußt. Deshalb wurden 60 Kaninchen, die in vier Versuchsgruppen aufgeteilt wurden, über 30 Minuten Ammoniumsalzlösungen infundiert. Jede Gruppe umfaßte 15 Tiere. Die Tiere der Gruppe I wurden mit 100, die der Gruppe II mit 150 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht belastet. Den Kaninchen der Gruppe III wurde 200 mg Ammoniumlaktat pro kg Körpergewicht und zusätzlich zur Alkalisierung eine 1 n Natriumbikarbonat-Lösung infundiert. In kontrollierter Hypothermie wurden die Tiere der Gruppe IV mit 100 mg Ammoniumchlorid pro kg Körpergewicht belastet.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna vor sowie 10, 20 und 30 Minuten nach Beginn der Ammoniumsalz-Infusion.
2. Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Liquor cerebrospinalis am Ende des Versuches.

3. Bestimmung des pH im Blut der A. femoralis und der V. jugularis interna.

4. Messung der Zellatmung an Hirnschnitten der grauen und weißen Substanz bei den Tieren der Gruppe I, III und IV.

5. Ableitung der spontanen elektrischen Hirntätigkeit.

Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen an Kaninchen verdeutlichen die Abhängigkeit der Ammoniakkonzentration im Blut und Liquor vom pH-Wert und von der Körpertemperatur. So ist durch die Erhöhung des pH-Gradienten bei metabolischer Alkalose der Liquor-Blut-Ammoniakquotient erhöht. In kontrollierter Hypothermie findet sich eine wesentlich höhere Ammoniakkonzentration im Blut, als deren Ursache die Drosselung der Stoffwechselvorgänge, insbesondere die der Harnstoffsynthese in der Leber, anzusehen ist. Die positive arteriovenöse Ammoniakdifferenz zeigt, daß das Hirngewebe bei Hyperammoniämie Ammoniak aufnimmt.

Bezüglich der Abhängigkeit der Hirnfunktion vom Ammoniakstoffwechsel ergeben sich folgende Anworten:

1. Anhand des Elektroencephalogramms lassen sich eindeutige Störungen der Hirnfunktion in Abhängigkeit von der Ammoniakkonzentration im Blut nicht feststellen.

2. Die leichte Verlangsamung des Grundrhythmus in einigen EEGs der alkalotischen Tiere läßt eine statistisch gesicherte, spezifische Aussage nicht zu. Möglicherweise sind die geringen Veränderungen im EEG Ausdruck einer Toxizitäts-

steigerung des Ammoniaks durch die bei metabolischer Alkalose erhöhte Diffusionsrate.

3. Die Hyperammoniämie unter den Bedingungen der kontrollierten Hypothermie zeigt keine Veränderung des Hirnstrombildes.

Daß sich im vorliegenden Versuch bei den hohen Ammoniakkonzentrationen im Blut und Liquor keine eindeutigen Veränderungen im EEG nachweisen lassen, führt zu der Überlegung, daß die Toxizität des Ammoniaks eine relative ist, wobei die Dauer der Hyperammoniämie nicht vernachlässigt werden darf. Es besteht offensichtlich eine Abhängigkeit von präexsistierenden oder zusammentreffenden metabolischen oder organischen Störungen des ZNS. Dies könnte die Inkonstanz der Korrelation in der Klinik zwischen Blutammoniakspiegel und Koma bei Lebercirrhose erklären.

SCHRIFTTUM

1. BAHLMANN, H.: Zentralnervöse Störungen nach der portokavalen Anastomose. Dtsch. med. J. 15, 73 (1964).

2. BESSMAN, A.N. and G.S. MIRICK: Blodd ammonia levels following the ingestion of casein and whole blood. J. clin. Invest. 37, 990 (1958).

3. BESSMAN, S.P. and A.N. BESSMAN: The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. J. clin. Invest. 34, 622 (1955).

4. BESSMAN, S.P., F. RUDO and R.A. COWLEY: The relation of blood pH to the movement of ammonia into cerebral and peripheral tissues during hypothermia. Surgery 50, 478 (1961).

5. BROMBERG, P.A., E.D. ROBIN and C.E. FORKNER: The existence of ammonia in blood in vivo with observations on the significance of the NH_4 plus minus NH_3 system. J. clin. Invest. 39, 332 (1960).

6. BUTT, H.R. and W.H.J. SUMMERSKILL: Hepatic Coma in "Progress in Liver Disease" (H. Popper, F. Schaffner,Ed.) Grune and Stratton New York 1961.

7. CSABA, B., T. SZILAGYI, E. SZABOE and G. BOT: Effect of hypothermia on phosphorylase activity in the liver. Acta physiol. Acad. Sci. hung. 20, 61 (1961) Zit. nach P. Veghelyi: Die künstliche Hibernation. Budapest: Akademia Kiado 1960.

8. DÖLLE, W.: Der Säure-Basen-Stoffwechsel bei Lebercirrhose. Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1965.

9. DRIPPS, R.D.: The physiology of induced hypothermia. Publication 451, National Research Council. Washington 1956.

10. FAZEKAS, J.F., H.E. TICKTIN, W.R. EHRMANTROUT and R.W. ALMAN: Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. Amer. J. Med. 21, 843 (1956).

11. FISHER, B., E.J. FEDOR, S.H. LEE, W.K. WEITZEL, R. SELKER and C. RUSS: Some physiologic effects of short- and long-term hypothermia upon the liver. Surgery 40, 862 (1956).

12. GÜTGEMANN, A., G. HENNRICH und W. NAGEL: Zur chirurgischen Behandlung des Pfortaderhochdruckes unter dem Gesichtspunkt der Varizenblutung. Dtsch. med. Wschr. 80, 599 (1955).

13. HAEFELY, W., A. HÜRLIMANN und H. STAUB: Zur Pathophysiologie des Ammoniakstoffwechsels. Bedeutung der bakteriellen Ureasewirkung im Intestinaltrakt für die Hyperammoniämie bei porto-cavalem Shunt. Med. Klin. 57, 696 (1962).

14. HARTMANN, F.: Das Phenolsäuremuster im Urin Leberkranker. Klin. Wschr. 39, 273 (1961).

15. HOFFMEISTER, F., R. VORMANN und H. WEESE: Die Narkose. Zit. nach H. Killian und H. Weese. Stuttgart: Georg Thieme 1954.

16. HOFFMEISTER, H.E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Leberdurchblutung bei Pfortaderhochdruck. Stuttgart: Hippokrates 1963.

17. HOFFMEISTER, H.E.: Klinischer Verlauf und Leberdurchblutung nach Anastomosenoperationen bei Pfortaderhochdruck. Med. Klin. 64, 2332 (1969).

18. HOFFMEISTER, H.E.: Die Leberdurchblutung bei Zirrhotikern vor und nach Anastomosenoperation. Acta hepatosplenol. (Stuttgart) 14, 358 (1967).

19. KALK, H., H. DELKESKAMP und E. WILDHIRT: Indikation und Ergebnisse der operativen Behandlung der portalen Hypertension in der Sicht des Internisten. Med. Klin. 53, 245 (1958).

20. KALK, H.: Über die portale Hypertension vom internen Standpunkt. Wien. Z. inn. Med. 39, 1 (1958).

21. KIRSTEN, E., C. GEREZ und R. KIRSTEN: Eine enzymatische Mikrobestimmung des Ammoniaks, geeignet für Extrakte tierischer Gewebe und Flüssigkeiten. Biochem. Z. 337, 312 (1963).

22. KNAUFF, H.G.: Das Coma hepaticum und seine Behandlung. Münch. med. Wschr. 105, 27 (1963).

23. KOMMERELL, B.: Zur Therapie des Coma hepaticum. Dtsch. Med. J. 19 (1968), H. 23.

24. KORNBERG, H.L., R.E. DAVIES: Gastric urease. Physiol. Rev. 35, 169 (1955).

25. KREBS, H.A., D.E. BARTLEY, D.E. GRIFFITHS und L.A. STOCKEN: Biochem. Taschenbuch (Hrsg. H.M. Rauen). 2. Auflage Springer-Verlag. Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 1964. S. 522 ff.

26. KÜHN, H.A.: Die Pathogenese des Coma hepaticum. Dtsch. med. Wschr. 83, 659 (1958).

27. LABORIT, H.: Réaction organique à l'agression et choc. Anästhesiste 1, 19 (1952).

28. MARTINI, G.A., E.A. PHEAR, B. RUEBNER and S. SHERLOCK: The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. Clin. Sci. 16, 35 (1957).

29. MARTINI, G.A., F. STELZNER und W. DÖLLE: Encephalopathie nach operativ angelegter porto-cavaler Anastomose. Dtsch. med. Wschr. 86, 461 (1961).

30. MARTINI, G.A.: Das Leberkoma. Acta hepat. 4, I/252 (1956).

31. MARTINI, G.A.: Die Bedeutung des Blutammoniaks für die Entstehung des Leberkomas. Dtsch. med. Wschr. 86, 1351 (1961).

32. MARTINI, G.A.: Das hepatische Koma. Almanach d. Leber-, Galle-, Pankreaskrankheiten, A. Schretzmayr, H. Kaiser, Hrsgb. J.F. Lehmanns-Verlag, München 1963.

33. MATTHEWS, S.A.: Ammonia, a causitive factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. Amer. J. Physiol. 59, 459 (1922).

34. MATZANDER, U.: Erste Erfahrungen mit der Arterialisation der Leber nach porto-cavaler Anastomose. 86. Tagg.Dtsch. Ges. Chir. 1969. Langenbecks Arch. Chir., Bd 325, 1134 (1969). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.

35. MATZANDER, U., H. SCHÖNDORF: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des portalen Durchströmungsanteils für die Entgiftung des Ammoniaks in der Leber. Bruns'Beitr. klin. Chir. 217, 262 (1969).

36. MATZANDER, U.: Verbesserung der Leberdurchblutung nach portokavalen Anastomosen (Monographie). Ann. Univ. Sarav. Vol. XII, Fasc. 4 (1964).

37. MC-KHANN, G.M. and D.B. TOWER: Ammonia toxicity and cerebral oxidative metabolism. Amer. J. Physiol. 200, 420 (1961).

38. MONGUIO, J. und F. KRAUSE: Über die Bedeutung des NH_3-Gehaltes des Blutes für die Beurteilung der Leberfunktion. Klin. Wschr. 13, 1142 (1934).

40. MOORE, E.W., G. STROHMEYER and T.C. CHALMERS: Distribution of ammonia across the blood-cerebrospinal fluid barrier in patients with hepatic failure. Amer. J. Med. 35, 350 (1963).

41. MÜLLER, K.: zit. nach 46.)

42. MÜTING, D.: Untersuchungen zur Pathogenese des Coma hepaticum. Med. Welt, 1081 (1962).

43. MÜTING, D., H. REIKOWSKI, W. ESCHRICH, H. BUHL und G.A. JUTZLER: Zur Pathogenese und Klinik des Coma hepaticum. Dtsch. med. Wschr. 91, 1449 (1966).

44. OWEN, E.E., M.P. TYOR, J.F. FLANAGAN and J.N. BERRY: The kidney as a source of blood ammonia in patients with liver disease: The effect of acetazolamide. J. clin. Invest. 39, 288 (1960).

45. PHEAR, E.A. and B. RUEBNER: The in vitro production of ammonium and amines by intestinal bacteria in relation to nitrogen toxicity as a factor in hepatic coma. Brit. J. exp. Path. 37, 253 (1956).

46. PENIN, H.: Korrelationen zwischen Leber und Gehirn. Ärztl. Praxis 22, 5501 (197o).

47. POSNER, J.B. and F. PLUM: The toxic effects of carbon dioxide and acetazolamide in hepatic encephalopathy. J. clin. Invest. 39, 1246 (1960).

48. RISSEL, E., N. STEFENDLI und F. WEWALKA: Die Entgiftungsbedingungen des Coma hepaticum bei Lebercirrhose. Wien. klin. Wschr. 74, 80 u. 297 (1962).

49. SCHMIDT, F.H. und M. SCHWARZ: Über die enzymatische Ammoniakbestimmung im Blut. Klin. Wschr. 44, 591 (1966).

50. SCHWAB, M., H. DAMMASCHKE und E. MOTEL: Atmung, Säure-Basen-Gleichgewicht und Ammoniak/Ammonium in Blut und Liquor cerebrospinalis bei Lebercirrhose. Klin. Wschr. 40, 184 (1962).

51. SHERLOCK, S.: Krankheiten der Leber und der Gallenwege. München: Lehmanns 1965.

52. SHERLOCK, S., W.H.J. SUMMERSKILL, L.O. WHITE and E.A. PHEAR: Portal systemic encephalopathy. Lancet 2, 453 (1954).

53. STABENAU, J., K.S. WARREN and D.P. RALL: The role of pH gradients in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid (CSF), brain, and muscle (abstract). J. clin. Invest. 37, 933 (1958).

54. STABENAU, J. K.S. WARREN and D.P. RALL: The role of pH gradient in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid, brain, and muscle. J. clin. Invest. 38, 372 (1959).

55. STAHL, J.: Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic and therapeutic significance. Ann. intern. Med. 58, 1 (1963).

56. STELZNER, F.: Ist die Gefahr einer hepatoportalen Encephalopathie nach einer porto-cavalen Anastomose voraussehbar? Chirurg 35, 201 (1964).

57. STROEBE, F.: Klinische Beobachtungen nach der porto-cavalen Anastomose bei Lebercirrhose. Verh. Dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. 18. Tgg. Bad Kissingen 1955, Stuttgart: Georg Thieme 1956.

58. SULLIVAN, J.F., H. LINDNER, P. HOLDINER and L. ORTMEYER: Blood ammonia in cerebral dysfunction. Amer. J. Med. 30, 893 (1961).

59. SUMMERSKILL, W.H.J., S.J. WOLFE and C.S. DAVIDSON: The metabolism of ammonia and alpha-keto-acids in liver disease and hepatic coma. J. clin. Invest. 36, 361 (1957).

60. TAUSCH, D.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der kontrollierten Hypothermie auf den hämorrhagischen Schock bei lebergesunden und leberkranken Tieren. Inaug. Diss., Homburg 1970.

61. THÖLEN, H.: Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese und Therapie des Leberkomas. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. 21, 48 (1964).

62. THORN, W., H. SCHOLL, G. PFLEIDERER und B. MUELDENER: Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei normaler und herabgesetzter Körpertemperatur unter ischämischer und anoxischer Belastung. J. Neurochem. 2, 150 (1958).

63. ULSHAFER, T.R.: The measurement of changes in acetylcholine level in rat brain following ammonium ion intoxication and its possible bearing on the problem of hepatic coma. J. Lab. clin. Med. 52, 718 (1958).

64. UNGEHEUER, E.: Zur Pathologie und Behandlung des Pfortaderhochdruckes. Acta hepato-splen. 7, 300 (1960).

65. WALSER, M. and L.J. BODENLOS: Urea metabolism in man. J. clin. Invest. 38, 1617 (1959).

66. WARBURG, O. und G. KRIPPAHL: Weiterentwicklung der manometrischen Gefäßmethoden. Z. Naturforschung 17 b, 631 (1962).

67. WARBURG, O.: Weiterentwicklung der zellphysiologischen Methoden. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

68. WARREN, K.S., F.L. IBER, W. DÖLLE and S. SHERLOCK: Effect of alterations in blood pH on distribution of ammonia from blood to cerebrospinal fluid in patients in hepatic coma. J. Lab. clin. Med. 56, 687 (1960).

69. WARREN, K.S.: The differential toxicity of ammonium salts. J. clin. Invest. 37, 497 (1958).

70. WARREN, K.S. and D.G. NATHAN: The passage of ammonia across the blood-brain-barrier and its relation to blood pH. J. clin. Invest. 37, 1724 (1958).

71. WILLIAMS, R.T.: Detoxication mechanism. John Wiley Sons, 2. Auflage, London 1959.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. U. Matzander danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die stets freundliche Betreuung und verständnisvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. Lüdeke und Herrn Professor Dr. med. W. Rummel danke ich vielmals für die gebotene Möglichkeit, die Arbeit ausführen zu können.

Herrn Privatdozent Dr. med. H. Palleske möchte ich meinen Dank aussprechen für die Auswertung der Elektroencephalogramme.

LEBENSLAUF

Am 26. April 1941 wurde ich als zweiter Sohn des Schiffbau-Betriebsingenieurs Ludwig Meyer und seiner Ehefrau Wilma geb. Specht in Bremen geboren.

Vom April 1948 bis Juni 1951 besuchte ich die Remberti-Schule in Bremen. Nach unserem Wohnungswechsel im Juli 1951 trat ich in die Grundschule Vegesack ein und im April 1954 auf das Gerhard-Rohlfs-Gymnasium über, wo ich am 24. Februar 1962 das Abitur bestand.

Im April 1962 begann ich mein Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe Universität der Stadt Frankfurt am Main. Nach bestandenem Vorphysikum im März 1963 setzte ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes fort. Hier legte ich im Juli 1968 mein Staatsexamen ab.

Nach der Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus in Bad Hersfeld bin ich seit meiner Approbation am 2. Januar 1970 als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung desselben Hauses tätig.

Bad Hersfeld, im September 1971